





Direction générale de la recherche
Bulletin technique 1993-6F

La somatocrinine chez le bovin

Canada

Cover illustration
The images represent the Research Branch's objective: to improve the long-term competitiveness of the Canadian agri-food sector through the development and transfer of new technologies.
Designed by Research Program Service.

Illustration de la couverture
Les dessins illustrent l'objectif de la Direction générale de la recherche : améliorer la compétitivité à long terme du secteur agro-alimentaire canadien grâce à la mise au point et au transfert de nouvelles technologies.
Conception par le Service aux programmes de recherches.



La somatocrinine chez le bovin

H. LAPIERRE, D. PETITCLERC et G. PELLETIER
Station de recherches de Lennoxville
Lennoxville (Québec)

Bulletin technique 1993-6E

Direction générale de la recherche
Agriculture Canada
1993

On peut obtenir des exemplaires de cette
publication à l'adresse suivante

Directeur
Station de recherches de Lennoxville
Direction générale de la recherche
Agriculture Canada
C.P. 90, 2000, route 108 Est
Lennoxville (Québec)
J1M 1Z3

N° de cat. A54-8/1993-6F
ISBN 0-662-98388-2

Also available in English under the title
Somatocrinin in cattle

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient sincèrement toutes les personnes qui ont participé à la réalisation des expériences citées dans ce bulletin et spécialement le personnel de la section bovins laitiers de la Station de recherches de Lennoxville pour les bons soins donnés aux animaux, les techniciens qui ont démontré un grand enthousiasme au travail, tant pour le prélèvement des milliers d'échantillons sanguins que pour le travail assidu en laboratoire, les étudiants gradués qui ont participé au projet et finalement, aux Drs P. Brazeau, P. Dubreuil, P. Gaudreau, Y. Couture et J. Morisset pour le travail d'équipe qu'il a été possible de faire avec eux. De plus, les auteurs veulent exprimer leur gratitude à S. Gagné-Giguère pour l'aide apportée à la révision du document et à L. Côté pour la dactylographie et la préparation du document.

SUMMARY

Somatocrinin (or growth hormone-releasing factor, GRF) is the hypothalamic factor which stimulates the secretion of somatotropin (ST, or growth hormone, GH) by the pituitary gland. Since the early 1980s, when it became possible to produce ST through the use of recombinant DNA technology, a number of studies have demonstrated its value in improving the animal performance of cattle. GRF was first sequenced in the early 1980s. Shortly thereafter, the Lennoxville Research Station developed a method involving the administration of exogenous GRF to increase endogenous secretion of ST as a mean of improving animal performance. This document describes the progress achieved to date by researchers at Lennoxville working on GRF in cattle since its characterization in 1982. First, a number of experiments were conducted to determine the optimal route and dose of GRF required to produce significant increases in ST concentrations. The next step was to determine whether the increase in ST concentrations following the administration of GRF was sufficient to increase milk production. The initial 10-day studies on milk production showed increased yields of 15%, or 2 to 3 kg of milk per day. These initial studies were conducted using the original GRF molecule, which contains 44 amino acids. Research on rats had shown that the fragment containing the first 29 amino acids had the same biological activity as the parent molecule. The GRF(1-29)NH_2 fragment was therefore selected for study in cattle. In cows, the (1-29)NH_2 fragment was as potent as (1-44)NH_2 on ST secretion and milk production. Therefore, in an effort to reduce the doses required and to increase ST concentrations still further, an analogue containing three amino acid substitutions was used: it proved to be 16 times more potent than GRF(1-29)NH_2 in stimulating ST secretion and milk production. Finally, if it is to be of commercial value, GRF must induce ST secretion over extended treatment periods. Studies involving the administration of GRF for 60 or 182 days showed that it maintained its effect on ST secretion and increased milk production.

In growing cattle, GRF increased dietary digestibility and nitrogen retention. It did not, however, affect the animal's total energy retention; instead, it diverted this energy towards protein and away from fat. In heifers, GRF increased the volume of parenchymal epithelial tissue in the mammary gland.

In little more than 10 years, GRF has advanced from the stage of biochemical characterization to a demonstrated potential for use in improving animal performance of cattle. Further research will be required to determine the exact mechanisms by which it works and the various signals involved in the metabolic coordination permitting these increases in production efficiency.

RÉSUMÉ

La somatocrinine (GRF) est le facteur hypothalamique qui stimule la sécrétion de la somatotrophine (ST ou hormone de croissance) par l'hypophyse. Depuis le début des années 80 où il est devenu possible de fabriquer la ST par ADN recombinant, plusieurs expériences ont démontré que son utilisation permet d'augmenter les performances zootechniques des bovins. Au début des années 80, la séquence du GRF a été caractérisée. À la Station de recherches de Lennoxville, nous avons alors développé l'approche utilisant l'apport exogène de GRF afin d'augmenter les sécrétions endogènes de ST comme moyen d'améliorer les performances des animaux. Le présent bulletin décrit le cheminement que le groupe de scientifiques de Lennoxville oeuvrant sur le GRF chez le bovin a suivi, depuis que le GRF a été caractérisé en 1982 jusqu'à maintenant. Quelques expériences ont tout d'abord été réalisées afin de déterminer la voie et la dose de GRF à administrer afin d'augmenter de façon significative les concentrations de ST. Il a ensuite fallu déterminer si l'augmentation de ST suite à l'administration de GRF était suffisante pour augmenter la production laitière. Les premières expériences sur la production laitière, d'une durée de 10 jours, ont entraîné des augmentations de production de l'ordre de 15 %, soit de 2 à 3 kg de lait par jour. Ces premières expériences ont été effectuées avec la molécule originale de GRF qui contient 44 acides aminés. Des travaux chez le rat avaient démontré que le fragment contenant les 29 premiers acides aminés était biologiquement aussi actif que la molécule mère. Le fragment GRF(1-29)NH_2 a ainsi été étudié chez le bovin. Chez la vache, le fragment (1-29)NH_2 a été aussi puissant que le (1-44)NH_2 sur la sécrétion de ST et sur la production laitière. Aussi, afin de diminuer les doses utilisées et d'augmenter encore davantage les concentrations de ST, un analogue comportant trois substitutions d'acides aminés a été utilisé: il a été 16 fois plus puissant que le GRF(1-29)NH_2 pour stimuler la sécrétion de ST et la production laitière. Finalement, pour avoir un intérêt pratique, le GRF doit pouvoir stimuler la sécrétion de ST pendant de longues périodes de traitement. Le GRF administré pendant 60 ou 182 jours a maintenu son effet sur la sécrétion de ST et a augmenté la production laitière.

Chez le bovin en croissance, le GRF a augmenté la digestibilité de la ration et la rétention azotée. Il n'a cependant pas influencé l'énergie totale retenue par l'animal mais a modifié la répartition de cette énergie vers les protéines au détriment des lipides. Chez la génisse, le GRF a augmenté le volume du tissu épithélial parenchymateux de la glande mammaire.

Ainsi, depuis à peine dix ans, le GRF est passé de la caractérisation biochimique à la démonstration de son potentiel d'utilisation pour améliorer les performances zootechniques des bovins. Il reste encore à préciser ses mécanismes d'action et les différents signaux qui participent à la coordination métabolique permettant ces augmentations de l'efficacité de la production.

1. INTRODUCTION

UTILISATION DE LA SOMATOCRININE - BASE PHYSIOLOGIQUE

La régulation des fonctions de l'organisme est sous le contrôle des systèmes nerveux et endocrinien. En général, le système nerveux sert à régulariser les fonctions nécessitant des ajustements rapides de l'organisme alors que le système endocrinien contrôle les processus de longue durée tels que la croissance, la reproduction et la lactation.

1.1 LE SYSTÈME ENDOCRINIEN

Le système endocrinien est composé d'une variété de glandes localisées dans diverses parties de l'organisme et spécialisées dans la production d'hormones. Par définition, les hormones sont des agents chimiques synthétisés dans des sites bien délimités du corps, généralement des glandes spécialisées à sécrétion interne. Après leur synthèse, les hormones sont transportées par le sang vers des organes ou des tissus cibles spécifiques où elles agissent. Chaque hormone possède sur chaque cellule cible des récepteurs particuliers qui lui donnent sa spécificité d'action. Les récepteurs des hormones protéiques, telles la prolactine et la somatotrophine, sont présents sur la surface externe de la membrane cellulaire. Une fois formé, le complexe hormone-récepteur devient alors une entité unique responsable à chaque site de liaison des actions biologiques caractéristiques de l'hormone, comme la multiplication cellulaire, la formation d'organelles, la synthèse d'ADN, d'ARN ou de protéines et la phosphorylation de protéines.

Il existe une certaine coordination fonctionnelle entre le système nerveux et le système endocrinien. Cette fonction est accomplie par le système neuroendocrinien. L'organe central du système neuroendocrinien est la partie du cerveau appelée l'hypothalamus qui agit directement sur l'hypophyse antérieure et postérieure. Les neurones de l'hypothalamus situés à la base du cerveau synthétisent des facteurs hormonaux stimulateurs ou inhibiteurs. Certains facteurs sont alors libérés dans la circulation portale hypothalamo-hypophysaire qui irrigue l'hypophyse antérieure pour ainsi régulariser ses sécrétions hormonales vers la circulation périphérique. À titre d'exemple, les sécrétions de la somatotrophine (ou hormone de croissance) sont principalement contrôlées par deux facteurs hypothalamiques: la somatostatine qui inhibe et la somatocrinine qui stimule la libération de la somatotrophine par les cellules somatotrophes de l'hypophyse. Nous reviendrons sur ce sujet un peu plus loin dans le texte.

1.2 PHYSIOLOGIE DE LA LACTATION

Le potentiel de production laitière d'une vache dépend du développement de sa glande mammaire (mammogenèse), de la capacité de synthèse du lait des cellules sécrétrices (lactogenèse) et de l'habileté de la vache à maintenir une lactation déjà établie (galactopoïèse). De nombreuses hormones sont impliquées dans le contrôle du développement de la glande mammaire chez les ruminants. Les plus importantes sont la prolactine et la somatotrophine sécrétées par la glande hypophyse, les oestrogènes et la progestérone sécrétés par les ovaires et l'hormone lactogène produite par le placenta. Les oestrogènes et la somatotrophine stimulent la croissance des canaux lactés

tandis que la progestérone avec la prolactine favorisent la croissance du tissu lobulo-alvéolaire. L'action des stéroïdes est complètement inefficace en l'absence des hormones de l'hypophyse. Les corticostéroïdes sécrétés par la glande surrénale augmentent le potentiel d'action de ces hormones mammogéniques. Cependant, une combinaison de toutes ces hormones ne produit qu'un développement mammaire comparable à la mi-gestation. Ce serait l'hormone placentaire lactogène qui agirait pour stimuler le développement maximal de la glande mammaire à partir du milieu de la gestation. Cette action de l'hormone placentaire lactogène serait due à des propriétés biologiques semblables à celles de la prolactine et de la somatotrophine.

La lactogenèse est le processus de différenciation cellulaire par lequel les cellules alvéolaires de la glande mammaire vont acquérir la propriété de synthétiser le lait. Le terme lactogénique décrit les facteurs responsables de l'initiation des sécrétions lactées en fin de gestation et au moment de la parturition. Les exigences hormonales minimales de la lactogenèse sont une augmentation des sécrétions de la prolactine, de la corticotrophine qui stimule les sécrétions des glucocorticoïdes, des oestrogènes ainsi qu'une absence relative de la progestérone.

La sécrétion du lait ou lactation implique la synthèse intracellulaire des composantes du lait dans les cellules épithéliales alvéolaires et leur passage subséquent du cytoplasme cellulaire vers l'espace luminal alvéolaire. Le lait est par la suite évacué de la glande mammaire lors de l'allaitement ou de la traite. La persistance de la lactation ou galactopoïèse exige que le nombre de cellules alvéolaires et leur activité synthétique de même que l'efficacité du réflexe d'éjection du lait soient maintenus. Les hormones nécessaires pour maintenir le nombre et l'activité des cellules alvéolaires sont la prolactine, la somatotrophine, les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes, l'insuline et les hormones parathyroïdiennes. De son côté, l'ocytocine est essentielle pour l'éjection du lait.

1.3 LES HORMONES

Le mot hormone possède une connotation défavorable auprès des consommateurs. On l'associe au poulet aux hormones, au doping dans le sport amateur, au sexe, etc. Le poulet aux hormones n'est qu'une expression populaire puisque de nos jours les poulets ne sont pas traités avec des hormones pour stimuler leur croissance malgré certaines croyances populaires erronées. Les hormones ne sont pas seules à avoir une mauvaise réputation auprès des consommateurs. Par ordre décroissant, ce sont ensuite les antibiotiques, les résidus et les organismes pathogènes qui provoquent le plus de craintes parmi les consommateurs en ce qui concerne les aliments. Lorsqu'on pose la même question aux chercheurs, cet ordre de priorité est inversé, les pathogènes se retrouvant en tête de liste et les hormones, bonnes dernières.

En effet, les hormones chez tous les mammifères, incluant l'homme et toutes les espèces domestiques, ne sont que des substances chimiques organiques synthétisées par des cellules spécialisées de l'organisme et dont le rôle est de coordonner et de régulariser l'activité des cellules. Sans hormone, il n'y a pas de croissance corporelle, de production de lait ... pas de vie.

2. LA SOMATOTROPHINE

La somatotrophine (ST), aussi appelée hormone de croissance, est une protéine naturelle présente de façon endogène chez toutes les espèces animales, incluant l'homme. La sécrétion de ST par l'hypophyse dans la circulation sanguine est régularisée par le cerveau (hypothalamus) qui libère deux facteurs de contrôle: un qui stimule les sécrétions de ST, la somatocrinine (GRF) et l'autre qui l'inhibe, la somatostatine (fig. 1). L'action du GRF est spécifique à la ST tandis que la somatostatine influence les sécrétions de plusieurs hormones. La somatostatine, un puissant inhibiteur de la sécrétion de ST, a été découverte d'abord par Krulich et ses collaborateurs (1968) et caractérisée par la suite par Brazeau et ses collaborateurs (1973). Guillemin, Brazeau et al. (1982) ont isolé et déterminé la séquence de trois molécules ayant une activité GRF à partir de tumeurs du pancréas humain, soit les GRF(1-37)OH, GRF(1-40)OH et GRF(1-44)NH_2. En 1984, Guillemin et ses collaborateurs ont indiqué que le GRF provenant de cellules hypothalamiques humaines était identique à la molécule GRF(1-44)NH_2 isolée dans les tumeurs de cellules pancréatiques d'origine humaine (Guillemin et al. 1984).

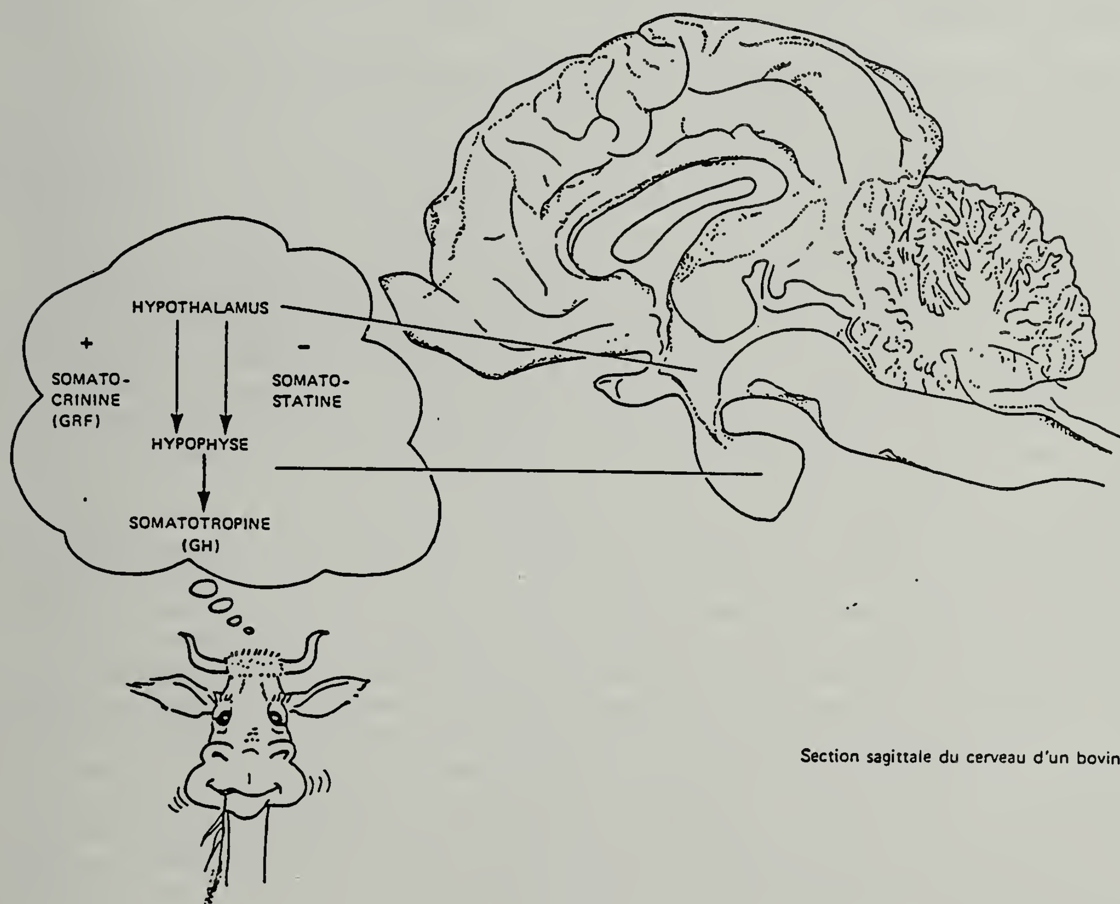


Fig. 1 Régulation de la sécrétion de somatotrophine

2.1 LA SOMATOTROPHINE DANS L'ORGANISME

La ST joue un rôle essentiel en assurant que les éléments nutritifs absorbés sont utilisés de façon efficace pour la croissance musculaire du jeune animal ou pour la production laitière de la vache.

Imaginons la ST comme étant le gérant d'une usine de transformation (la vache laitière) qui doit veiller à ce que les intrants (aliments) soient dirigés de façon optimale vers une unité de transformation (glande mammaire) afin de maximiser la production (le lait) tout en maintenant ou en faisant une utilisation judicieuse des stocks (réserves corporelles) durant les périodes de déficit en approvisionnement (début de lactation). Le dynamisme de son gérant, dont dépend directement la productivité de cette usine, est toutefois influencé par le conseil d'administration composé, entre autres, de deux membres influents, le GRF et la somatostatine.

Les animaux ayant un potentiel de croissance et de production de lait supérieur ont effectivement durant leur croissance et durant la lactation des concentrations sanguines de ST plus élevées par rapport à des animaux à faible potentiel génétique. Au cours de la lactation, les concentrations sanguines de ST sont élevées en début de lactation et diminuent de façon marquée du début à la fin de la lactation en parallèle avec la diminution de la production de lait.

L'observation des résultats obtenus en recherche fondamentale a donc suscité l'idée qu'un supplément en ST pourrait améliorer les performances de lactation des vaches laitières.

2.2 LES FAÇONS D'AUGMENTER LES CONCENTRATIONS SANGUINES DE LA SOMATOTROPHINE

Les concentrations sanguines de ST peuvent être augmentées de cinq façons: (1) par la sélection génétique qui permet d'augmenter légèrement et graduellement au fil des ans la production laitière, donc aussi la ST; (2) par un apport exogène de ST elle-même; (3) par la stimulation de ses sécrétions endogènes grâce à un apport exogène de GRF; (4) par la neutralisation de l'effet inhibiteur de la somatostatine à l'aide d'un vaccin; ou (5) en insérant dans le code génétique des copies supplémentaires des gènes responsables de la synthèse du GRF ou de la ST.

Actuellement, la ST bovine, une protéine de 190 ou 191 acides aminés dont la séquence d'acides aminés est spécifique à l'espèce bovine, est produite par génie génétique de la même façon que l'insuline, une hormone utilisée dans le traitement thérapeutique du diabète chez les humains. Le GRF, étant une molécule beaucoup plus petite, est synthétisé en laboratoire par simple synthèse chimique. Au cours des dernières années, l'apport exogène de ST ou de GRF a été expérimenté de façon intensive chez la vache en lactation. Cette recherche se poursuit toujours et ces deux molécules ne sont pas encore disponibles commercialement au Canada. En ce qui concerne la vaccination contre la somatostatine ou la manipulation du code génétique, la recherche en est toujours au niveau fondamental. Les approches GRF et somatostatine sont celles qui ont été préconisées et développées par les chercheurs de la Station de recherches de Lennoxville.

2.3 LA SOMATOTROPHINE ET LA LACTATION

Au cours des 50 dernières années, de nombreuses études ont démontré que la ST bovine (bST) possède une action galactopoïétique, c'est-à-dire qu'elle peut stimuler une lactation déjà établie. Azimov et Krouze, (1937), ont été les premiers à stimuler la production de lait chez les vaches laitières par l'administration d'un extrait brut du lobe antérieur de l'hypophyse en solution physiologique. Des vaches laitières auxquelles on avait administré ces extraits par voie sous-cutanée (s.c.) tous les deux jours pendant une période de trois semaines ont produit 20 % plus de lait (Folley et Young 1945). Toutefois, l'action galactopoïétique de l'extrait hypophysaire, qui a été attribuée au début à la prolactine (Prl), était plutôt due à sa teneur en ST (Brumby et Hancock 1955; Cotes et al. 1949; Hutton 1957). En 1973, Machlin a clairement démontré qu'une préparation de bST relativement "exempte de contamination par la Prl et la thyrotrophine" augmentait la production laitière de 18 % et l'indice de consommation de 19 % si elle était injectée tous les jours pendant une période de 10 jours. Il a observé de plus une augmentation de 5 kg du rendement en lait par vache par jour (35 %) lorsqu'on injectait aux vaches une préparation de ST tous les jours pendant huit semaines. Cependant, à cause d'un approvisionnement limité en bST jusqu'à tout récemment, il a été impossible de penser à une application commerciale de la bST afin d'améliorer la production laitière des vaches laitières.

La découverte récente de la technique de l'ADN recombinant a permis de synthétiser de grandes quantités de bST dérivée de recombinants. Dans le cadre d'une étude à long terme (de 84 à 272 jours de lactation), le chercheur Dale Bauman de l'Université Cornell a étudié l'effet de la bST dérivée de l'hypophyse et de la bST dérivée d'un recombinant sur la production de lait et l'indice de consommation de vaches laitières fortes productrices (Bauman et al. 1985). La méthionyl-bST a augmenté la production de lait de 27,9 kg/jour (témoins) à 34,4, 38,0 et 39,4 kg/jour chez les vaches auxquelles on a injecté par voie s.c. des doses quotidiennes respectives de 13,5, 27,0 et 40,5 mg/injection. L'augmentation de la production de lait a varié entre 23 et 41 % et on n'a observé aucune modification de la composition du lait des vaches laitières qui devaient produire plus de 9600 kg de lait d'après les prévisions au début du traitement. La production de lait à la suite d'injections de bST dérivée de l'hypophyse fut inférieure à celle produite par l'administration d'une dose égale de bST dérivée d'un recombinant. "La base biologique de cette différence n'est pas évidente" (Bauman et al. 1985) et elle reste inexpliquée pour le moment. Pendant toute la période où elles recevaient des injections, les vaches traitées à la bST ont été capables de maintenir leur condition physique et ont augmenté leur consommation alimentaire afin de soutenir la production de lait plus élevée. De plus, les vaches traitées à la bST ont converti plus efficacement (8 à 24 %) les aliments en lait comme l'indique un rapport plus élevé du nombre de kilogrammes de lait corrigé pour la matière grasse par mégacalorie d'aliment consommé. Dans l'ensemble, ces résultats sont très impressionnants. Bien qu'il existe sûrement un plateau limitant la production de lait, rien n'indique qu'il ait été atteint chez les vaches laitières. Cependant, d'une façon générale, lors des expériences qui ont suivi, un traitement à la bST a augmenté la quantité de lait produite de 3 à 5 kg par jour en moyenne (revue: Chilliard 1988).

3. LA SOMATOCRININE CHEZ LE BOVIN

Puisque la somatocrinine (GRF) augmente les sécrétions endogènes de somatotrophine (ST) les effets biologiques du GRF devraient s'apparenter à ceux de la ST.

3.1 EFFET SUR LES SÉCRÉTIONS DE SOMATOTROPHINE

Il a été mentionné précédemment que la première molécule de GRF a été découverte chez l'humain (Guillemin et al. 1982). La toute première étape consistait à vérifier si le GRF(1-44)NH_2 humain (h) était biologiquement actif chez le bovin, puisque ce n'est que deux années plus tard que la séquence du GRF bovin a été caractérisée (Guillemin et al. 1984). En premier lieu, une série d'expériences ont été réalisées afin de déterminer la dose, la fréquence et la voie d'injection ainsi que la nature du peptide qui permettraient d'obtenir une bonne réponse biologique chez la vache en lactation (Petitclerc et al. 1985).

Dans une première expérience, des doses de hGRF(1-44)NH_2 ont été comparées pour la réponse sécrétoire de ST. Neuf vaches Holstein entre 30 et 60 jours de lactation ont reçu un bolus intraveineux (i.v.) de 0,5 mg de hGRF(1-44)NH_2 (0,2 nmole/kg de poids corporel). Une semaine plus tard les mêmes vaches ont reçu i.v. un bolus 2,0 mg de hGRF(1-44)NH_2 (0,8 nmole/kg). Avec la dose de 0,2 nmole/kg, les concentrations en ST sérique ont augmenté pour atteindre un pic de 10,8 ng/mL, 120 minutes après l'injection de hGRF(1-44)NH_2. De façon semblable, l'injection de 0,8 nmole/kg a fait augmenter la ST sérique à des concentrations de 13,4 ng/mL, 180 minutes après l'injection. La surface sous la courbe de ST a cependant été différente entre les doses (tableau 1).

Tableau 1 Surfaces sous la courbe (ng.min/mL) de ST après l'injection de hGRF(1-44)NH_2 à des vaches laitières

No d'expérience	Dose (µg/kg de poids corporel)		
	Injection intraveineuse		Injection intramusculaire
	1[1]	4	9
1	560	1250	
2			523
3	735 (10h00) 468 (16h00)		

[1] La dose de hGRF(1-44)NH_2 de 1 µg/kg correspond à 0,2 nmole/kg de poids corporel.

On peut donc conclure que la plus forte dose soit 0,8 nmole/kg, qui correspond à 4 µg de GRF(1-44)NH_2/kg de poids corporel, permet une plus grande sécrétion de ST que la dose de 1 µg/kg avec des injections i.v.

La deuxième expérience avait pour but de démontrer si des injections intramusculaires (i.m.) de hGRF(1-44)NH_2 pouvaient aussi augmenter la sécrétion de ST. Neuf vaches Holstein entre 150 et 175 jours de lactation ont reçu une solution saline ou un bolus i.m. de 5 mg de hGRF(1-44)NH_2 (1,8 nmole/kg de poids corporel). La concentration en ST sérique a atteint un pic de 10,5 ng/mL, 15 minutes après l'injection. La surface sous la courbe de bST a été de 523 ng.min/mL (tableau 1). Il est à remarquer que la quantité de ST sécrétée avec la dose i.m. de 9 µg/kg est similaire à celle sécrétée avec une dose de 1 µg/kg lorsqu'injectée i.v., soit une dose i.m. neuf fois plus grande que la dose i.v. pour une même réponse de ST.

3.2 EFFET SUR LA PRODUCTION LAITIÈRE

La troisième expérience avait pour but de vérifier si les augmentations de ST obtenues suite à l'administration de GRF pouvaient augmenter la production laitière. Quinze vaches à 186 jours de lactation en moyenne ont été injectées avec de la saline ou du GRF(1-44)NH_2 i.v. à la dose de 1 µg/kg deux fois par jour soit à 10h00 et 16h00 pendant 10 jours consécutifs. Les concentrations de ST ont augmenté aux deux temps d'injection soit de 6,4 jusqu'à 12,9 et 9,6 ng/mL, respectivement (tableau 1). La production laitière des vaches a été en moyenne de 16,6 kg/jour pour les cinq derniers jours de la période d'injection. L'administration de GRF(1-44)NH_2 a permis une augmentation marginale de la production laitière de 4,8 % après que des corrections aient été faites pour la persistance de la lactation (Lapierre et al. 1985).

À l'époque, la difficulté d'obtenir suffisamment de hGRF(1-44)NH_2 pour faire les essais chez les vaches laitières présentait un problème majeur. Le hGRF(1-44)NH_2 était alors très coûteux et très rare. C'est pourquoi des molécules possédant une forte activité biologique tout en étant moins coûteuses à produire ont été étudiées. Il a été ainsi démontré qu'un fragment du GRF, le hGRF(1-29)NH_2 possédait la même activité biologique que le hGRF(1-44)NH_2 sur la sécrétion de ST chez des porcs en croissance et des génisses (Petitclerc et al. 1987). L'expérience qui a suivi avait pour but de comparer le hGRF(1-44)NH_2 et un fragment, le hGRF(1-29)NH_2, sur la production laitière (Pelletier et al. 1987). Le GRF a été administré pendant 10 jours, six fois par jour à la dose de 0,2 nmole/kg. Les vaches utilisées étaient en moyenne à 158 jours de lactation. L'administration de hGRF(1-44)NH_2 ou de hGRF(1-29)NH_2 a produit des augmentations de production laitière respectives de l'ordre de 16,6 et 12,4 % (tableau 2).

Tableau 2 Comparaison du hGRF(1-44)NH_2 et du hGRF(1-29)NH_2 injectés par voie intraveineuse à la dose de 0,2 nmole/kg six fois par jour pendant 10 jours consécutifs chez des vaches laitières

Variable	Traitement[1]		
	Témoin	hGRF(1-44)NH_2	hGRF(1-29)NH_2
Production de lait (kg/jour)	23,4	27,3	26,3
Consommation de matière sèche (kg/jour)	19,8	19,8	19,9
Conversion alimentaire (kg de lait / kg de matière sèche consommée)	1,19	1,38	1,33

[1] La dose de 0,2 nmole/kg correspond à 1 µg/kg pour le hGRF(1-44)NH_2 et de 0,66 µg/kg pour le hGRF(1-29)NH_2

La production totale de matières grasses et de matières azotées a été également augmentée avec les traitements hormonaux. La teneur en matières grasses et en protéines du lait a été aussi légèrement modifiée en réponse aux traitements, les vaches n'étant injectées que pendant une période de dix jours et leur métabolisme n'ayant pas eu le temps de s'ajuster. On sait que des injections prolongées de ST chez des vaches laitières n'influencent pas la composition du lait (revue: Chilliard 1988).

Chez la vache laitière, le hGRF(1-29)NH_2 et le hGRF(1-44)NH_2 ont eu une activité biologique semblable. L'activité biologique intrinsèque du hGRF(1-44)NH_2 sur la libération de ST réside donc dans la séquence des 29 premiers acides aminés du peptide. Cette expérience s'est avérée très intéressante pour les études ultérieures puisqu'il était dorénavant possible d'utiliser le hGRF(1-29)NH_2 plus facile à synthétiser et moins coûteux à produire que le hGRF(1-44)NH_2. De plus, avec cette expérience, le niveau d'augmentation de la production laitière est de l'ordre de 15 à 18 % en comparaison d'à peine 5 % pour l'expérience précédente. Il semble donc, qu'une dose de hGRF(1-44)NH_2 de 0,2 nmole/kg de poids corporel injecté i.v. deux fois par jour ne stimule pas suffisamment la sécrétion de ST pour augmenter sensiblement la production laitière. Cependant, les injections i.v. six fois par jour ne s'avéraient guère pratiques.

L'étape suivante consistait à déterminer si une injection s.c. quotidienne, même si elle demande plus de GRF que de multiples injections i.v., pouvait produire une réponse biologique satisfaisante. L'expérience suivante a donc été effectuée avec 12 vaches à 209 jours de lactation en

moyenne. Ces vaches ont reçu une injection quotidienne s.c. de gélatine ou 10 mg de hGRF(1-29)NH_2 (18 µg/kg) incorporé à la gélatine, pendant 10 jours. Les résultats ont été concluants. La production laitière des vaches traitées a augmenté de 3 kg/jour (14,3 %) pendant les cinq derniers jours de traitement, sans que les concentrations en gras ou en protéines ne soient affectées. Les concentrations maximales de ST suite à l'injection de GRF ont été en moyenne de 34,1 ng/mL comparativement à 2,9 ng/mL pour les vaches témoins (Lapierre et al. 1988a). Il était donc possible de stimuler suffisamment la sécrétion endogène de ST pour augmenter la production laitière par une seule injection journalière de GRF.

Jusqu'à présent, toutes les expériences effectuées avec le GRF à la Station de recherches de Lennoxville avaient comporté dix jours de traitement. Il fallait maintenant déterminer si un traitement à long terme était possible. Est-ce qu'une stimulation continue par un apport exogène de GRF allait amener une désensibilisation de l'hypophyse? Les expériences effectuées à ce jour avec le GRF ne laissaient pas présager une telle éventualité, mais la réponse à cette question constituait la clé de tout développement futur de cette technologie appliquée en production animale. L'expérience suivante a donc été planifiée de façon à déterminer l'effet d'un traitement au GRF pendant une période de deux mois chez 17 vaches en moyenne à 252 jours de lactation au début du traitement. À la fin de la période de traitement, les vaches ont été taries. Un préliminaire a d'abord été fait pour déterminer si la dose utilisée lors de l'expérience précédente était la dose donnant une sécrétion optimale de ST. Des doses de 5, 10 ou 20 µg/kg augmentaient, statistiquement, de façon semblable les concentrations de ST (Lapierre et al. 1988b). Cependant, numériquement, la dose de 5 µg/kg donnait des résultats un peu plus faibles de telle sorte que la dose de 10 µg/kg a été choisie.

Pendant une période de 56 jours, les vaches ont reçu une injection quotidienne s.c. de saline ou 10 µg/kg de hGRF(1-29)NH_2. Après deux mois de traitement, la concentration maximale de ST atteinte après l'injection de GRF a été plus élevée qu'à la première injection, soit 46,8 vs 25,2 ng/mL respectivement, alors que les concentrations maximales atteintes chez les vaches témoins ont été de 3,6 ng/mL en moyenne. De plus, à la fin de la période de traitement, toutes les vaches ont reçu une injection de GRF (1 µg/kg i.v.) afin de vérifier clairement si un traitement de deux mois avait influencé la capacité des vaches à répondre à une injection de GRF. Les vaches qui n'avaient jamais été injectées auparavant avec du GRF ont atteint une concentration maximale légèrement inférieure aux vaches ayant reçu quotidiennement du GRF pendant deux mois, 21,8 vs 32,2 ng/mL; les surfaces sous la courbe réponse de ST ne furent cependant pas différentes (Lapierre et al. 1988b). Au niveau des résultats obtenus en production laitière suite à un tel traitement, le traitement au GRF a entraîné un déclin moins rapide de la production en fin de lactation, résultant en une augmentation moyenne de 1,9 kg/jour pendant la période de traitement, les vaches témoins produisant 13,9 kg/jour pendant leurs 60 derniers jours de lactation. À la lactation subséquente, le poids des veaux ainsi que la production laitière des vaches ont été enregistrés. Le traitement au GRF qui avait eu lieu à la fin de la lactation précédente n'a pas affecté ces variables (Lapierre et al. 1988c). Cette expérience démontrait clairement qu'un traitement au GRF s'avérait possible à long terme sans risque de désensibilisation de l'hypophyse, les vaches répondant tout aussi bien, sinon mieux, après deux mois d'injection que lors d'une première administration.

Tel que mentionné précédemment, la sécrétion endogène de ST suite à une injection de GRF atteint un plateau à des doses élevées de GRF. Ceci signifie qu'à partir d'une certaine dose de GRF, 10 µg/kg s.c. chez la vache laitière, même si on augmente la quantité de GRF administrée, la quantité de ST sécrétée ne sera pas augmentée. Il avait été démontré que le hGRF(1-44)NH_2 était dégradé en une minute en hGRF(3-44)NH_2, un peptide 100 fois moins actif que la molécule mère (Frohman et al. 1986). Une substitution d'acides aminés pouvait fournir un analogue résistant à la dégradation peptidique des acides aminés 1-3. Aussi, des substitutions d'acides aminés ont été pensées de façon à améliorer la structure amphiphilique hélicoïdale du GRF. Conséquemment, un analogue du hGRF(1-29)NH_2 comportant trois substitutions a été synthétisé (Felix et al. 1986). Premièrement, une substitution de la tyrosine et de l'alanine, respectivement en position 1 et 2 par une désamino-tyrosine et par une D-alanine ont été faites pour réduire la sensibilité du peptide aux peptidases. Deuxièmement, la glycine en position 15 a été remplacée par une alanine, de façon à mieux s'insérer dans le domaine hydrophobique de la molécule. En utilisant un analogue du GRF, il devenait possible de stimuler davantage la sécrétion endogène de ST. Il restait à déterminer comment cet analogue se comporterait chez la vache laitière et à savoir si des augmentations de sécrétions de ST au-delà de celles précédemment obtenues allaient se traduire par des augmentations correspondantes de production laitière.

L'étape suivante a été de déterminer quelles doses d'analogue devaient être utilisées. Nous avons comparé la réponse de ST à différentes doses de hGRF(1-29)NH_2 (3,3 et 10 µg/kg) et à différentes doses d'analogues (0,12, 0,37, 1,11 et 3,33 µg/kg). Les réponses aux différents GRF apparaissent à la figure 2. Par déduction, une dose d'analogue de 0,6 µg/kg devait amener une sécrétion endogène de ST semblable à l'administration de 10 µg/kg de hGRF(1-29)NH_2. Cette dose a donc été choisie pour la prochaine expérience en production laitière de même qu'une dose trois fois plus grande (1,8 µg/kg) et a été comparée à la dose que nous avions habituellement utilisée, 10 µg/kg de hGRF(1-29)NH_2. Vingt-quatre vaches ont reçu, pendant dix jours, une injection journalière s.c. de saline, de hGRF(1-29)NH_2 (10 µg/kg) ou d'analogue trisubstitué (0,6 ou 1,8 µg/kg; n = 6 par traitement). Les concentrations de ST en réponse aux différents traitements de GRF ont été semblables, les concentrations maximales moyennes étant de 40,1 ng/mL comparativement aux vaches témoins dont les concentrations maximales atteignaient 3,3 ng/mL (figure 3). Il est cependant à noter qu'après les huit heures de prélèvements sanguins, les concentrations de ST des vaches recevant la plus haute dose d'analogue n'étaient pas encore revenues au niveau de base. Les productions laitières ont été augmentées respectivement de 1,8, 2,2 et 3,1 kg/jour, pour les groupes hGRF(1-29)NH_2, GRF-analogue 0,6 µg/kg et 1,8 µg/kg, les vaches témoins produisant 18,8 kg/jour (fig. 3). Les augmentations obtenues par le traitement au hGRF et par l'analogue à la plus faible dose ont été semblables, tandis que la plus forte dose d'analogue a augmenté davantage la production laitière (Lapierre et al. 1990a). Il ressort de cette expérience que l'analogue trisubstitué amène une même augmentation de la production laitière que le hGRF(1-29)NH_2, et ce à une dose 16 fois plus petite.

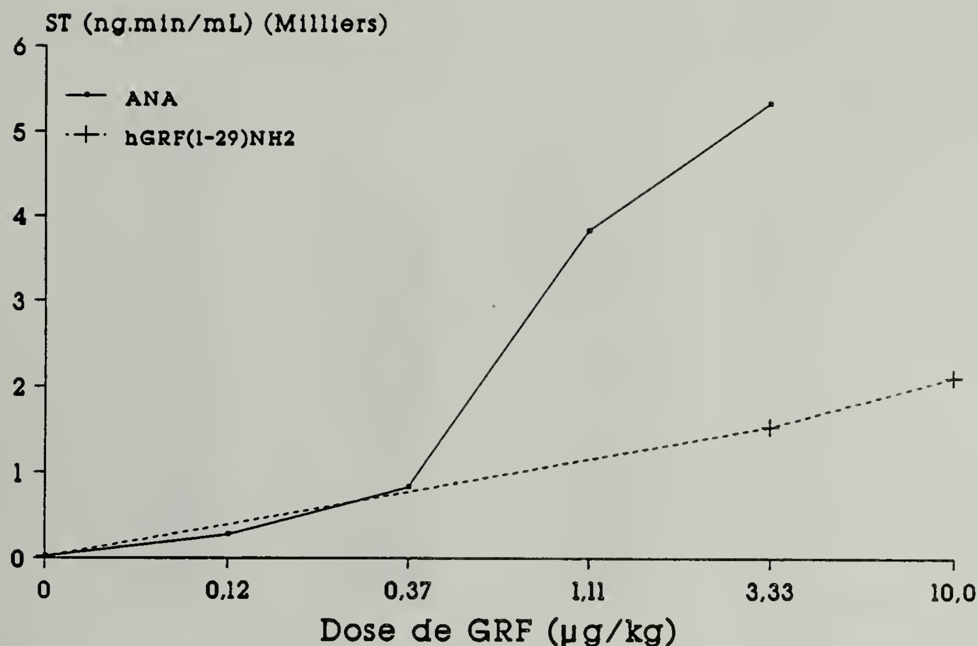


Fig. 2 Effet de la dose de somatocrinine (hGRF(1-29)NH_2) ou d'un analogue (ANA) sur la sécrétion de somatotrophine (ST) chez des vaches laitières

Finalement, dans une dernière expérience, des vaches ont été traitées à long terme, pendant 182 jours soit à partir de 120 jours de lactation jusqu'au tarissement. Elles ont reçu quotidiennement une injection de hGRF(1-29)NH_2 (10 µg/kg, s.c.). Le GRF a augmenté de 9,5 % la production laitière et amélioré de 6,1 % l'efficacité alimentaire sans affecter la composition du lait (Lacasse et al. 1991a). La réponse de ST aux injections de GRF a été maintenue et a même augmenté pendant la période d'injection (Lacasse et al. 1991b).

En résumé, après avoir démontré que le hGRF(1-44)NH_2 était actif chez le bovin laitier, il a été mis en évidence que le fragment contenant les 29 premiers acides aminés de la molécule originale était aussi actif sur la sécrétion de ST et sur la production laitière que la molécule mère. De plus, l'action du GRF sur la sécrétion de ST et, par ricochet, sur la production laitière, a été maintenue pendant des périodes de traitement à long terme, variant de 60 à 182 jours. Finalement, la synthèse d'analogue du GRF, comportant des substitutions d'acides aminés améliorant la demi-vie et la conformation du GRF, a permis d'utiliser des doses de peptides beaucoup plus petites et éventuellement d'obtenir des augmentations de production laitière encore plus grandes. Le GRF s'est donc avéré un outil ayant le potentiel d'augmenter la production laitière et son efficacité chez la vache en production.

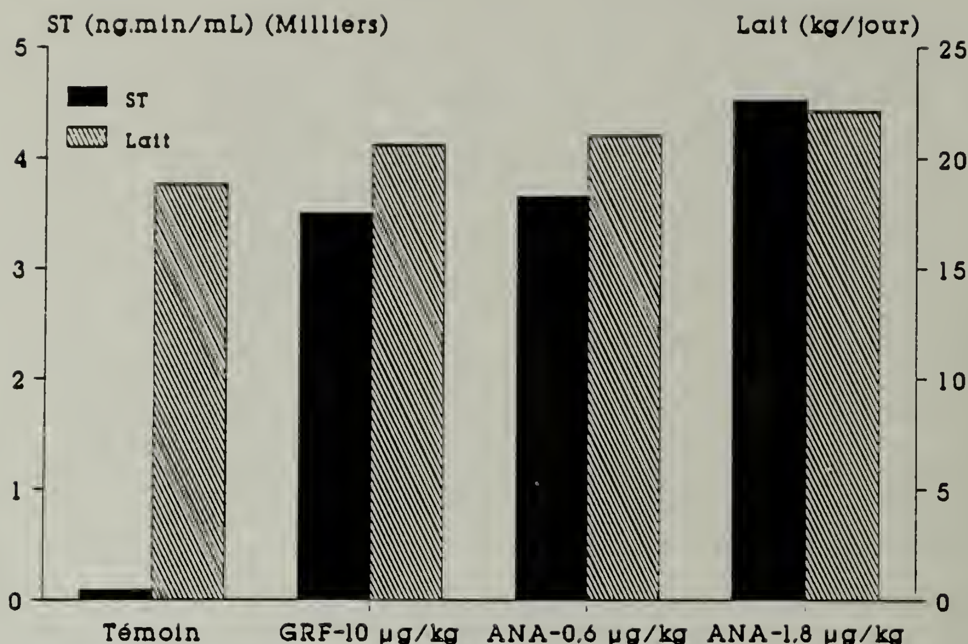


Fig. 3 Effet de la somatocrinine (GRF) ou d'un analogue (ANA) sur la sécrétion de la somatotrophine (ST) et la production laitière de vaches laitières

3.3 EFFET SUR LE DÉVELOPPEMENT DE LA GLANDE MAMMAIRE

On peut augmenter de 30 à 45 % le poids ou le volume du tissu épithélial parenchymateux de la glande mammaire en injectant des génisses prépubères avec de la ST bovine (Sejrsen et al. 1986; Sandles et Peel 1987) ou avec du GRF (Ringuet et al. 1989) qui augmente les concentrations de ST. Ces traitements sont accompagnés d'une baisse significative de la quantité de tissu adipeux dans la glande mammaire. La production de lait des génisses ainsi traitées ne serait pas augmentée selon Sandles et Peel (1987); dans cette étude, la croissance des génisses durant la période de traitement était cependant très faible (moins de 400 g/jour). Par contre, Sejrsen rapporte une augmentation de la production laitière d'environ 8 % chez des génisses dont les niveaux d'alimentation permettraient des taux de croissance de 700 ou plus de 1000 g par jour (communication personnelle).

3.4 EFFET SUR LA CROISSANCE ET SUR LE MÉTABOLISME

Chez le bovin, la ST provoque des réponses biologiques beaucoup plus spectaculaires chez les vaches en lactation que chez les animaux en croissance. D'une façon générale, un traitement de ST augmente la rétention azotée (Moseley et al. 1982, 1987; Crooker et al. 1990) en modifiant la répartition de l'énergie vers les protéines au détriment des lipides (Eisemann et al. 1986). Sauf lors d'une expérience (Moseley et al. 1982), la digestibilité de la ration n'a pas été modifiée.

Dans un premier temps, l'effet du GRF chez le bovin en croissance a été étudié chez le veau de grain. Le veau de grain est un jeune bovin recevant des aliments d'allaitement jusqu'à l'âge d'environ six semaines et sevré par la suite; dès l'âge de deux semaines et jusqu'à l'abattage, il reçoit ad libitum, des concentrés à base de céréales et de suppléments protéiques. Après le sevrage, au poids vif de 70 kg en moyenne, 30 veaux mâles laitiers ont reçu deux injections s.c. journalières de saline ou de hGRF(1-29)NH_2, à la dose de 5 μg/kg par injection, et ce jusqu'à l'abattage, au poids vif de 220 kg (123 jours de traitement). La réponse de la ST aux injections de GRF a diminué avec l'âge. Cette diminution n'était pas due au traitement au GRF car après 87 jours de traitement tous les animaux ont reçu une injection de GRF et les animaux témoins ont eu exactement la même réponse que les animaux déjà traités (Lapierre et al. 1990b). Contrairement à ce qui avait été observé avec la ST, la digestibilité de la diète a été augmentée par un traitement au GRF. La rétention azotée a aussi été légèrement augmentée. Cette augmentation de la rétention azotée ne s'est cependant pas traduite par une modification de la composition corporelle ou par une augmentation de la croissance des animaux. L'efficacité alimentaire des animaux traités ou non au GRF a été identique (Lapierre et al. 1991). Le traitement au GRF de jeunes bovins en croissance, même s'il a augmenté la quantité d'azote retenue par l'animal, n'a pas affecté ses performances zootechniques, ni sa composition corporelle.

Lors d'une deuxième expérience chez les bovins en croissance, nous avons étudié l'effet du GRF sur le métabolisme énergétique et splanchnique (système gastro-intestinal et foie). Des bouvillons de boucherie, pesant en moyenne 339 kg, ont reçu deux injections quotidiennes s.c. de saline ou de hGRF(1-29)NH_2 (10 μg/kg par injection) en combinaison avec deux traitements alimentaires (un niveau modéré permettant un peu plus que l'entretien et un niveau 1,8 fois plus élevé); les périodes de traitement ont été de 21 jours. Les bouvillons étaient munis de cathéters au niveau de la veine porte, d'une veine hépatique et de l'artère caudale, de façon à permettre des prélèvements sanguins simultanés de ces trois sites et le débit sanguin était mesuré par une infusion d'acide para-aminohippurique.

Le traitement au GRF a augmenté la rétention azotée de 108 % chez les animaux recevant le niveau d'alimentation modéré et de 83 % chez les animaux recevant le niveau élevé d'alimentation. Similairement à ce qui avait été observé précédemment, le GRF a augmenté la digestibilité de la ration. L'énergie nécessaire à l'entretien de l'animal n'a pas été modifiée par le GRF. L'efficacité avec laquelle l'animal utilise l'énergie métabolisable pour la retenir dans ses tissus n'a pas été modifiée. La quantité d'énergie retenue par les animaux n'a pas été affectée par le GRF mais la répartition de cette énergie a été grandement modifiée, l'énergie étant dirigée vers les protéines au détriment des lipides (fig. 4; Lapierre et al. 1992). En parallèle avec la diminution d'excrétion urinaire d'azote, le catabolisme des acides aminés et la production d'urée par le foie ont été diminués par le traitement au GRF (Reynolds et al. 1992). Cette expérience fait clairement ressortir l'action coordonnée entre les différents organes pour répondre aux modifications métaboliques provoquées par un traitement au GRF.

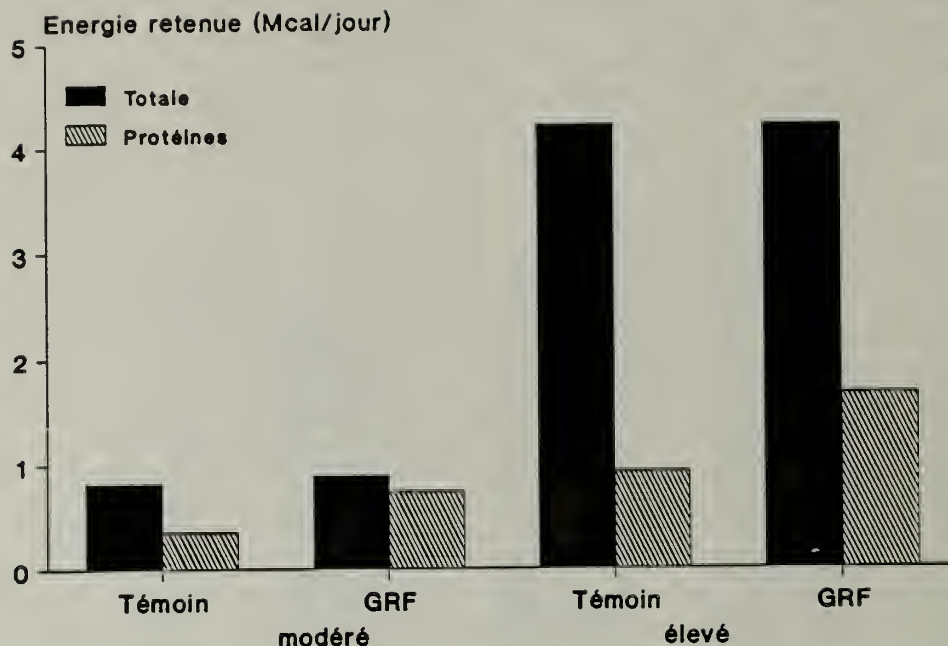


Fig. 4 Effet de la somatocrinine sur l'énergie retenue dans les tissus et la répartition de cette énergie chez des bouvillons en croissance recevant deux niveaux d'alimentation différents, modéré ou élevé

Il a été mentionné précédemment que la sécrétion de ST est sous le contrôle de deux facteurs hypothalamiques: le GRF qui stimule et la somatostatine qui inhibe la sécrétion de ST. Les travaux qui ont été présentés antérieurement consistaient à augmenter les sécrétions endogènes de ST par le GRF et conséquemment les performances des animaux. Le degré d'amélioration des performances semble en relation avec les niveaux d'augmentation de ST suite aux injections de GRF.

Cependant, lorsque l'on injecte le GRF qui est l'accélérateur, le frein qui est la somatostatine demeure toujours présent. C'est ainsi que l'hypothèse suivante a été posée. Si l'on pouvait enlever le frein (la somatostatine) tout en enfonçant l'accélérateur (le GRF), les sécrétions de ST seraient peut-être augmentées davantage tout en requérant moins de GRF. De plus, l'inhibition du frein à lui seul suffirait peut-être à augmenter les sécrétions de ST. Des travaux d'autres chercheurs indiquent que cette approche peut être prometteuse. Le principe de base de l'immunoneutralisation de la somatostatine est similaire à la vaccination contre les maladies à l'exception que les anticorps que l'on fait produire à l'animal sont dirigés vers la somatostatine endogène au lieu d'un virus ou d'une bactérie.

Une expérience a été réalisée avec des veaux de grain dans le but de déterminer l'effet de l'infusion du GRF et de l'immunisation active contre la somatostatine sur la croissance de l'animal, la qualité des carcasses, le poids des organes du tube digestif ainsi que les sécrétions hormonales. Trente-deux veaux mâles ont été répartis en deux groupes uniformes dont une

moitié a été immunisée contre l'alfa-globuline humaine et l'autre moitié contre la somatostatine conjuguée à l'alfa-globuline humaine, une semaine après le sevrage (79 kg). Comme la somatostatine est une petite molécule, on doit la combiner à une substance antigénique pour favoriser la formation d'anticorps. Des rappels subséquents ont été faits aux jours 14, 28, 56 et 73 de la période expérimentale. Les veaux immunisés contre la somatostatine ont développé des anticorps spécifiquement contre la somatostatine d'une façon significativement plus élevée que les veaux témoins. Entre les jours 79 à 111, la moitié des veaux provenant de chacun des traitements d'immunisation ont été infusés avec du hGRF(1-29)NH_2 à la dose de 3,33 ng/min. kg de poids corporel. Les animaux ont été abattus aux jours 119 et 128 afin de recueillir des données sur la qualité des carcasses et le poids de différents organes.

Contrairement aux résultats espérés, l'immunisation contre la somatostatine a diminué les concentrations de ST (8,3 vs 16,1 ng/mL) et de somatomédines-C (126,0 vs 150,9 ng/mL). Deux explications possibles ont alors été avancées. D'abord la vitesse d'élimination de ces hormones a peut-être été augmentée avec l'immunisation à la somatostatine et a ainsi diminué les concentrations sanguines tel que suggéré par Kenison (1987). Une autre possibilité est que l'immunisation contre la somatostatine a provoqué le développement d'antiidiotypes, c'est-à-dire des substances agissant comme des anticorps contre les anticorps qui inhibent la somatostatine. Leur action biologique est donc similaire à la somatostatine qui inhibe la sécrétion de ST. À l'instar des travaux antérieurs, le traitement au GRF a causé une augmentation des concentrations sanguines de ST et de somatomédines-C (Roy et al. 1989).

La réponse des traitements hormonaux sur la performance des veaux est en relation avec les concentrations de ST et de somatomédines-C. En effet, le GRF a augmenté le gain de poids corporel quotidien alors que l'immunisation contre la somatostatine l'a diminué. La composition de la carcasse et le poids de différents organes (reticulo-rumen, omasum, abomasum, duodenum, petit et grand intestin, poumons, reins, rate, thymus et testicules) n'ont pas été influencés par les traitements, sauf le poids du foie et du pancréas qui a diminué avec l'immunisation contre la somatostatine (Roy et al. 1990).

Cette expérience a démontré que le GRF augmente spécifiquement l'activité de l'amylase du pancréas (Roy et al. 1991). Cette action pourrait avoir un effet bénéfique sur la digestion de l'amidon par le ruminant.

Le GRF influence donc aussi le métabolisme du bovin en croissance en augmentant la quantité d'énergie retenue sous forme de protéines sans modifier la quantité totale d'énergie retenue. De plus, le GRF a augmenté la digestibilité de la ration lors de deux expériences et ne l'a pas influencée lorsqu'infusé. Cet effet, différent de celui de la ST, devra être étudié davantage. L'approche utilisant l'immunisation contre la somatostatine ne s'est pas avérée, du moins dans un premier temps, aussi prometteuse.

4. CONCLUSION

À la Station de recherches de Lennoxville, nous avons choisi de privilégier l'approche utilisant la somatocrinine pour augmenter les concentrations de somatotrophine afin d'amener une amélioration de l'efficacité de la production des bovins en croissance ou en lactation. La somatocrinine a été caractérisée il y a à peine dix ans. Dans ce bulletin technique, nous vous avons proposé le cheminement que nous avons fait pendant ce court laps de temps, débutant avec une molécule nouvellement découverte et démontrant finalement son potentiel d'utilisation.

Les mécanismes d'action impliqués dans l'augmentation de la production laitière chez la vache en production et dans l'augmentation de la rétention azotée chez les bovins en croissance suite à un traitement à la somatocrinine ne sont pas encore élucidés. Cependant, il devient de plus en plus évident que tout l'organisme s'implique dans cette modification métabolique: les différents organes ou tissus agissent de concert de façon à diriger les nutriments vers les sites où la demande est accrue et à diminuer l'utilisation de ces nutriments par les autres sites. L'axe somatotrophique semble jouer un rôle de premier plan dans l'orchestration métabolique orientée vers une productivité élevée. Les somatomédines-C, dont la concentration sanguine augmente suite aux traitements de GRF (Abribat et al. 1990; Lapierre et al. 1990a, 1991, 1992b), mais dont l'activité paracrine est aussi maintenant démontrée, viennent compléter la cascade des événements reliés à l'axe somatotrophique. Leur mode d'action exact, l'effet de leurs protéines porteuses demandent cependant encore des clarifications. Il reste aussi à déterminer si l'effet de la somatocrinine dans l'augmentation de la digestibilité de la ration est bien réel et si oui, pourquoi agit-il différemment de la somatotrophine à ce niveau. La porte de la recherche demeure encore toute grande ouverte afin de mieux comprendre les mécanismes d'action impliqués dans cette coordination métabolique demandée à l'animal qui augmente ainsi son efficacité bioénergétique.

BIBLIOGRAPHIE

Abribat, T.; Lapierre, H.; Dubreuil, P.; Pelletier, G.; Gaudreau, P.; Brazeau, P.; Petitclerc, D. 1990. Insulin-like growth factor-I concentration in Holstein female cattle: variations with age, stage of lactation and growth hormone-releasing factor administration. Domest. Anim. Endocrinol. 7:93-102.

Azimov, G.J.; Krouze, N.K. 1937. The lactogenic preparations from the anterior pituitary and the increase of milk yield in cows. J. Dairy Sci. 20:289-306.

Bauman, D.E.; Eppard, P.J.; DeGeeter, M.J.; Lanza, G.M. 1985. Responses of high-producing dairy cows to long-term treatment with pituitary somatotropin and recombinant somatotropin. J. Dairy Sci. 68:1352-1362.

Brazeau, P.; Vale, W.; Burgus, R.; Ling, N.; Butcher, M.; Rivier, J.; Guillemin, R. 1973. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. Science 179:77-79.

Brumby, P.J.; Hancock, J. 1955. The galactopoietic role of growth hormone in dairy cattle. N. Z. J. Sci. Technol. 36:417-436.

Chilliard, Y. 1988. Long-term effects of recombinant bovine somatotropin (rBST) on dairy cow performances. Ann. Zootech. 37:159-180.

Cotes, P.M.; Crichton, J.A.; Folley, S.J.; Young, F.G. 1949. Galactopoietic activity of purified anterior pituitary growth hormone. Nature 164:992-993.

Crooker, B.A.; McGuire, M.A.; Cohick, W.S.; Harkins, M.; Bauman, D.E.; Sejrsen, K. 1990. Effect of dose of bovine somatotropin on nutrient utilization in growing dairy heifers. J. Nutr. 120:1256-1263.

Eisemann, J.H.; Tyrrell, H.F.; Hammond, A.C.; Reynolds, P.J.; Bauman, D.E.; Haaland, G.L.; McMurtry J.P.; Varga, G.A. 1986. Effect of bovine growth hormone administration on metabolism of growing Hereford heifers: dietary digestibility, energy and nitrogen balance. J. Nutr. 116:157-163.

Felix, A.M.; Heimer, E.D.; Mowles, T.F.; Eiseinbeis, H.; Leung, T.; Lambros, T.J.; Ahmed, M.; Wang, C.T.; Brazeau, P. 1986. Synthesis and biological activity of novel growth hormone releasing factor analog. Proc. 19th European Peptide Symposium. Chalkididi, Greece. pp. 481-483.

Folley, S.J.; Young, F.G. 1945. The galactopoietic action of pituitary extracts in lactating cows. 1. Dose-response relations and total yields during declining lactation. J. Endocrinol. 4:194-204.

Frohman, L.A.; Downs, T.R.; Williams, T.C.; Heimer, E.P.; Pan, Y.C.E.; Felix, A.M. 1986. Rapid enzymatic degradation of growth hormone-releasing hormone by plasma in vitro and in vivo to a biologically inactive product cleaved at the NH_2 terminus. J. Clin. Invest. 78:906.

Guillemin, R.; Brazeau, P.; Bohlen, P.; Esch, F.; Ling, N.; Wehrenberg, W.B. 1982. Growth hormone-releasing factor a human pancreatic tumor that caused acromegaly. Science 218:585-587.

Guillemin, R.; Brazeau, P.; Bohlen, P.; Esch, F.; Ling, N.; Wehrenberg, W.B.; Block, B.; Mougin, C.; Zeytin, F.; Baird, A. 1984. Somatocrinin, the growth hormone releasing factor. Recent Progr. Horm. Res. 40:233-299.

Hutton, J.B. 1957. The effect of growth hormone on the yield and composition of cows' milk. J. Endocrinol. 16:115-125.

Kenison, D.C. 1987. Use of active immunization against somatostatin in the manipulation of the ruminant endocrine system. Ph.D. Thesis, Texas A & M University, 96 p.

Krulich, L.A.; Dharirval, P.S.; McCan, S.M. 1968. Stimulatory and inhibitory effects of purified hypothalamic extracts on growth hormone release from rat pituitary in vitro. Endocrinology 83:783-790.

Lacasse, P.; Petitclerc, D.; Pelletier, G.; Couture, Y.; Morisset, J.; Gaudreau, P.; Brazeau, P. 1991a. Effect of long-term administration of human growth hormone-releasing factor and(or) thyrotropin-releasing factor on milk production, insulin-like growth factor-I and plasma constituents in dairy cows. Can. J. Anim. Sci. 71:707-715.

Lacasse, P.; Petitclerc, D.; Pelletier, G.; Delorme, L.; Morisset, J.; Gaudreau, P.; Brazeau, P. 1991b. Effect of long-term administration of human growth hormone-releasing factor and(or) thyrotropin-releasing factor on hormone concentrations in lactating dairy cows. Domest. Anim. Endocrinol. 8:99-108.

Lapierre, H.; Pelletier, G.; Petitclerc, D.; Morisset, J.; Couture, Y.; Brazeau, P. 1985. Effects of human growth hormone-releasing factor 44-NH_2 (hGRF) on bovine growth hormone (bST) release and milk production in lactating dairy cows. Fed. Proc. 44:1358.

Lapierre, H.; Pelletier, G.; Petitclerc, D.; Dubreuil, P.; Morisset, J.; Gaudreau, P.; Couture, Y.; Brazeau, P. 1988a. Effect of human growth hormone-releasing factor (1-29)NH_2 on growth hormone release and milk production in dairy cows. J. Dairy Sci. 71:92-98.

Lapierre, H.; Pelletier, G.; Petitclerc, D.; Dubreuil, P.; Morisset, J.; Gaudreau, P.; Couture, Y.; Brazeau, P. 1988b. Effect of two-month treatment with growth hormone-releasing factor on growth hormone release in dairy cows. Can. J. Anim. Sci. 68:731-740.

Lapierre, H.; Pelletier, G.; Petitclerc, D.; Dubreuil, P.; Morisset, J.; Gaudreau, P.; Couture, Y.; Brazeau, P. 1988c. Effect of two-month treatment with growth hormone-releasing factor on milk production and plasma constituents in dairy cows. Can. J. Anim. Sci. 68:741-749.

Lapierre, H.; Pelletier, G.; Petitclerc, D.; Gaudreau, P.; Dubreuil, P.; Mowles, T. et Brazeau, P. 1990a. Effect of a growth hormone-releasing factor analog on growth hormone, insulin like growth factor I and milk production in dairy cows. Can. J. Anim. Sci. 70:525-535.

Lapierre, H.; Petitclerc, D.; Pelletier, G.; Delorme, L.; Dubreuil, P.; Morisset, J.; Gaudreau, P.; Couture, Y.; Brazeau, P. 1990b. Effect of human growth hormone-releasing factor and(or) thyrotropin-releasing factor on hormone concentrations in dairy calves. J. Anim. Sci. 68:2436-2449.

Lapierre, H.; Pelletier, G.; Petitclerc, D.; Dubreuil, P.; Morisset, J.; Gaudreau, P.; Couture, Y.; Brazeau, P. 1991. Effect of human growth hormone-releasing factor and(or) thyrotropin-releasing factor on growth, carcass composition, diet digestibility, nutrient balance and plasma constituents in dairy calves. J. Anim. Sci. 69:587-598.

Lapierre, H.; Tyrrell, H.F.; Reynolds, C.K.; Elsasser, T.H.; Gaudreau, P.; Brazeau, P. 1992. Effect of growth hormone-releasing factor and feed intake on energy metabolism in growing beef steers: whole body energy and nitrogen metabolism. J. Anim. Sci. 70:764-772.

Machlin, L.J. 1973. Effect of growth hormone on milk production and feed utilization in dairy cows. J. Dairy Sci. 56:575-580.

Moseley, W.M.; Krabill, L.F.; Olsen, R.F. 1982. Effect of bovine growth hormone administered in various patterns on nitrogen metabolism in the Holstein steer. J. Anim. Sci. 55:1062-1070.

Moseley, W.M.; Huisman, J.; VanWeerden, E.J. 1987. Serum growth hormone and nitrogen metabolism responses in young bull calves infused with growth hormone-releasing factor for 20 days. Domest. Anim. Endocrinol. 4:51-59.

Petitclerc, D.; Pelletier, G.; Lapierre, H.; Gaudreau, P.; Couture, Y.; Morisset, J.; Brazeau, P. 1985. Use of human growth hormone-releasing factor and [1-29]-NH_2 analogue on growth hormone release and milk production in dairy cattle. Pages 343-358 dans Therapeutic agents produced by genetic engineering: "Quo Vadis?" Symposium, Sanofi Group, May 29-30, Toulouse-Labège, France.

Petitclerc, D.; Pelletier, G.; Lapierre, H.; Gaudreau, P.; Couture, Y.; Dubreuil, P.; Morisset, J.; Brazeau, P. 1987. Dose response of two synthetic human growth hormone-releasing factors on growth hormone release in heifers and pigs. J. Anim. Sci. 65:996-1005.

Pelletier, G.; Petitclerc, D.; Lapierre, H.; Bernier-Cardou, M.; Morisset, J.; Gaudreau, P.; Couture, Y.; Brazeau, P. 1987. Injection of synthetic human growth hormone-releasing factor in dairy cows. 1. Effect on feed intake and milk yield and composition. J. Dairy Sci. 70: 2511-2517.

Reynolds, C.K.; Lapierre, H.; Tyrrell, H.F.; Elsasser, T.H.; Staples, R.C.; Gaudreau, P.; Brazeau, P. 1992. Effects of growth hormone-releasing factor and feed intake on energy metabolism in growing beef steers: net nutrient metabolism by portal-drained viscera and liver. J. Anim. Sci. 70:752-763.

Ringuet, H.; Petitclerc, D.; Sorensen, M.T.; Gaudreau, P.; Pelletier, G.; Morisset, J.; Couture, Y.; Brazeau, P. 1989. Effect of human somatotropin-releasing factor and photoperiods on carcass parameters and mammary gland development of dairy heifers. J. Dairy Sci. 72:2928-2935.

Roy, N.; Petitclerc, D.; Pelletier, G.; Bernier, J.F.; Gaudreau, P.; Farmer, C.; Dubreuil, P.; Brazeau, P. 1989. Effects of active immunization against somatostatin (SRIF) and growth hormone-releasing factor (GRF) infusion on hormonal profiles of calves. J. Anim. Sci. 67 (Suppl. 1): 196-197.

Roy, N.; Petitclerc, D.; Farmer, C.; Bernier, J.F.; Pelletier, G. 1990. Effects of active immunization against somatostatin (SRIF) and(or) growth hormone-releasing factor (GRF) infusion on weights of internal organs and carcass composition in dairy calves. J. Anim. Sci.(Suppl. 1) 68:293.

Roy, N.; Pelletier, G.; Petitclerc, D.; Bernier J.-F.; Farmer, C.; Morisset, J. 1991. Effets de l'immunisation active contre la somatostatine (SRIF), de l'infusion de la somatocrinine (GRF) et de leur combinaison sur le pancréas chez le veau. Ann. ACFAS (Assoc. Can. Fr. Av. Sci.) 59:251.

Sandles, L. D.; Peel, C.J. 1987. Growth and carcass composition of pre-pubertal dairy heifers treated with bovine growth hormone. Anim. Prod. 44:21-27.

Sejrsen, K.; Foldager, J.; Sorensen, M.T.; Akers, R.M.; Bauman, D.E. 1986. Effect of exogenous bovine somatotropin on pubertal mammary development in heifers. J. Dairy Sci. 69:1528-1535.

